

Procédé pour la préparation de dérivés d'indolo-quinolizines.

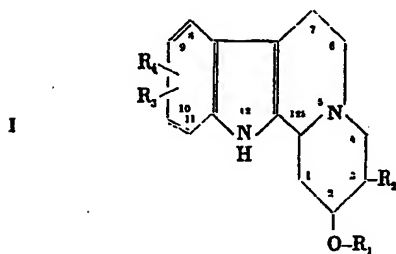
Société dite : F. HOFFMANN-LA ROCHE & C<sup>e</sup> (SOCIÉTÉ ANONYME) résidant en Suisse.

Demandé le 25 août 1958, à 10<sup>h</sup> 32<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré le 21 septembre 1959. — Publié le 2 mars 1960.

(2 demandes de brevets déposées en Grande-Bretagne les 12 septembre 1957 et 5 mars 1958, au nom de Société dite : ROCHE PRODUCTS Limited.)

L'invention a trait à un procédé pour la préparation de dérivés d'indolo-quinolizines, en particulier de 1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizines substituées de la formule générale :



dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical acyle, R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, et R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alcoyle ou alcoxy, et de sels de ces bases.

Les radicaux représentés par R<sub>1</sub> dans la formule I ci-dessus sont par exemple : acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, ou benzoyle, phénacétyle, etc. Les symboles R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent représenter les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, amyle, etc., R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent chacun représenter un groupement méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, etc., ou un atome de chlore, de brome ou d'iode. R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent par exemple se trouver en position 9 et 10.

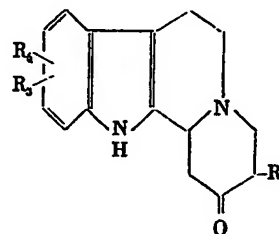
Le procédé de l'invention consiste à soumettre à réduction un composé de la formule générale :

(Voir formule colonne ci-contre)

dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la même signification que ci-dessus, et, le cas échéant, à acyler le carbinol ainsi formé.

9 - 41685

II



La réduction du composé de la formule II ci-dessus peut par exemple être mise en œuvre par hydrogénation en présence d'un catalyseur d'hydrogénation, tel que le platine ou le palladium. Selon une autre mise en œuvre de l'invention, on traite le composé de la formule II ci-dessus avec un hydrure d'alcali et de métal, tel que l'hydrure de lithium-aluminium, dans un solvant inerte, tel que l'éther, le tétrahydrofurane ou le dioxanne, ou avec de l'hydrure de sodium-bore, respectivement de potassium-bore dans du méthanol.

Si l'on désire obtenir les dérivés acylés, on traite le carbinol obtenu avec un dérivé d'acide carboxylique correspondant, tel que l'anhydride d'acide, l'ester, etc. Lorsqu'on utilise par exemple un anhydride d'acide, tel que l'anhydride acétique, propionique, butyrique, la réaction peut se faire en présence d'une base tertiaire, telle que la pyridine; si au contraire, on utilise un ester de l'acide correspondant, l'acylation se fait de préférence en présence d'un agent alcalin, tel que le sodium métallique, ou un alcoolate alcalin, par exemple le méthanolate de sodium.

Suivant la signification de R<sub>2</sub> dans la formule I ci-dessus (atome d'hydrogène ou groupement alcoyle) les produits de l'invention présentent deux ou trois centres d'asymétrie. Lors de la réduction, on obtient donc deux ou quatre racémates différents, la relation entre les divers racémates pouvant varier suivant les conditions de réaction.

Les composés représentés par la formule I ci-

Prix du fascicule : 1 NF

BEST AVAILABLE COPY

dessus peuvent être transformés en sels de manière connue en soi. Pour ce faire, on fait réagir les carbinols obtenus, ou leurs dérivés acylés, avec des acides inorganiques, tels que l'acide chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, nitrique, sulfurique ou phosphorique; ou avec des acides organiques, tels que l'acide acétique, tartrique, citrique, benzoïque, salicylique, ascorbique ou toluène-sulfonique. Lorsqu'on veut obtenir la base libre en partant d'un sel d'addition d'acide, on peut traiter ce dernier par exemple avec un agent alcalin, tel que l'hydroxyde de sodium. Lorsqu'il s'agit de libérer la base d'un sel d'un dérivé acylé, le traitement avec l'agent alcalin doit se faire sous conditions spécialement douces, afin de ne pas hydrolyser en même temps le groupement acyloxy.

Les cétones de la formule II ci-dessus sont en partie des composés nouveaux. Ils peuvent être obtenus par condensation d'un 1-carboxyméthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1H-pyrid[2,3-b]indole substitué avec un ester d'acide acrylique éventuellement substitué, cyclisation du diester obtenu selon la méthode de Dieckmann, et par hydrolyse et décarboxylation consécutive du produit de cyclisation ainsi obtenu.

*Exemple 1.* — 1,78 g de 2-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine sont dissous dans un mélange de 100 ml d'éther sec et 25 ml de dioxanne sec, puis le tout est versé dans une suspension de 0,3 g d'hydrure de lithium-aluminium dans un mélange de 100 ml d'éther sec dans 25 ml de dioxanne sec. On chauffe le mélange pendant une heure au reflux, tout en remuant, puis on le laisse au repos pendant seize heures. Ensuite, on ajoute un peu d'eau, afin de décomposer le complexe métallique, le lithium et l'aluminium se séparant sous la forme d'hydroxydes. Ces hydroxydes sont éliminés par filtration et lavés avec du dioxanne. Ce dioxanne est réuni au filtrat, le solvant est évaporé et le résidu cristallisé dans du benzène. On obtient des aiguilles jaune-brun de 2-hydroxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine fondant à 251-253° (avec décomposition). Après traitement d'une solution méthanolique du produit avec du charbon, filtration et refroidissement de la solution, il se sépare d'abord une certaine quantité d'aiguilles incolores fondant à 253-255° (avec décomposition) et ensuite une certaine quantité fondant à 262-265° (avec décomposition).

*Exemple 2.* — Une solution de 2,0 g de 2-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine dans 25 ml de tétrahydrofurane sec sont versés dans une suspension de 0,4 g d'hydrure de lithium-aluminium dans 10 ml de tétrahydrofurane sec. On chauffe le mélange pendant deux heures au reflux, tout en remuant, puis on le refroidit et le traite successivement avec 1 ml

d'acétate d'éthyle, 0,5 ml d'eau et 2,0 ml de soude caustique 2N. La solution est filtrée et le résidu solide lavé deux fois avec 10 ml de tétrahydrofurane. Ce tétrahydrofurane est réuni au filtrat et le solvant évaporé. On obtient des aiguilles incolores de 2-hydroxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine fondant à 262-265° (avec décomposition).

*Exemple 3.* — Une solution de 1,0 g de 2-hydroxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine dans 15 ml de pyridine sèche est traitée à 0° avec 7,5 ml d'anhydride acétique, puis laissée pendant seize heures au repos à 20° et à l'abri de la lumière. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu amorphe traité avec 25 ml de solution ammoniacale 2N. Le résidu solide est isolé, lavé avec de l'eau, puis séché. Après purification chromatographique sur de l'oxyde d'aluminium neutre dans du benzène, on obtient le 2-acétoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine sous la forme d'aiguilles incolores, fondant à 188-189° (après recristallisation dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole; limites d'ébullition 60-80°).

*Exemple 4.* — Une solution de 1,0 g de 2-hydroxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine dans 100 ml de dioxanne sec est chauffée au reflux dans une courte colonne selon Fenske. On ajoute un petit morceau de sodium et on introduit ensuite 1,06 ml de butyrate d'éthyle. Le solvant est distillé très lentement à travers la colonne (50 ml dans le cours de deux heures), puis évaporé à siccité dans le vide. Le résidu est réparti entre de l'eau et de l'éther, libéré par filtration d'un peu de 2-hydroxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine n'ayant pas réagi, puis la solution étherée est séchée. En chromatographiant sur de l'oxyde d'aluminium neutre avec un mélange d'acétate d'éthyle et de benzène (1:1), on obtient une huile qui peut être transformée en le chlorhydrate correspondant par traitement avec de l'acide chlorhydrique éthanolique. Par cristallisation dans un mélange d'éthanol et d'acétate d'éthyle, on obtient des microcristaux incolores de chlorhydrate de 2-butyroxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine fondant à 279-282° (avec décomposition).

*Exemple 5.* — 2,0 g de 2-hydroxy-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydro-indolo[2,3-a]quinolizine sont traités suivant les indications de l'exemple 4 au moyen de 2,5 g de benzoate d'éthyle. Après évaporation du dioxanne, on répartit le produit brut entre de l'éther et de l'eau. Les extraits étherés sont séchés et le solvant éliminé par évaporation. Le résidu solide est transformé en le chlorhydrate au moyen d'acide chlorhydrique éthanolique, puis cristallisé dans du méthanol aqueux. On obtient ainsi le chlorhydrate de 2-benzoyloxy-1,2,3,4,6,

7,12,12b - octahydro - indolo[2,3 - a]quinolizine fondant à 294,5-295° (avec décomposition et effervescence).

Par traitement du chlorhydrate avec de l'ammoniac sec, on obtient la base libre. La 2-benzoyloxy - 1,2,3,4,6,7,12,12b - octahydro - indolo[2,3-a]quinolizine cristallise dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole (limites d'ébullition 60-80°) sous la forme de paillettes orange-clair fondant à 163-165° (avec décomposition).

*Exemple 6.* — Une solution de 0,76 g de 2-oxo-3-méthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b - octahydro - indolo[2,3-a]quinolizine dans 50 ml de méthanol est remuée à environ 20° et traitée, par portions, au moyen de 0,13 g d'hydrure de potassium-bore. On continue de remuer pendant deux heures et on évapore la solution sous pression réduite. Le résidu est traité avec 10 ml de soude caustique 2N et 20 ml d'eau. Le produit est refroidi à 0°, puis lavé à l'eau et séché. Après cristallisation dans de l'acétate d'éthyle, on obtient des microcristaux incolores de 2-hydroxy-3-méthyl-1,2,3,4,6,7,12,12b - octahydro - indolo[2,3-a]quinolizine fondant à 270-272° (avec décomposition).

*Exemple 7.* — On verse goutte à goutte une solution de 1,5 g de 2-oxo-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b - octahydro - indolo[2,3-a]quinolizine dans 150 ml de tétrahydrofurane sec, tout en remuant, dans une suspension de 0,5 g d'hydrure de lithium-aluminium dans 50 ml de tétrahydrofurane sec. La solution est ensuite remuée pendant une heure à environ 20°, puis chauffée au reflux pendant une heure. Là-dessus, elle est refroidie et traitée au moyen de 1 ml d'acétate d'éthyle, après quoi on y ajoute, avec précaution, 1 ml d'eau et 5 ml de soude caustique 2N. La suspension est filtrée, le résidu solide lavé deux fois avec 20 ml de tétrahydrofurane, puis le filtrat et la solution de lavage sont évaporés sous pression réduite. Par cristallisation du résidu dans de l'éthanol, on obtient des microcristaux incolores de 2-hydroxy-9,10-diméthoxy-1,2,3,4,6,7,12,12b - octahydro - indolo[2,3-a]quinolizine fondant à 245-248° (avec décomposition).

*Exemple 8.* — On soumet 0,5 g de 2-oxo-9-chloro-1,2,3,4,6,7,12,12b - octahydro - indolo-

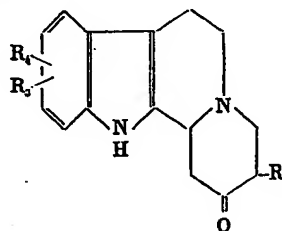
[2,3-a]quinolizine à réduction suivant les indications de l'exemple 6 au moyen de 0,1 g d'hydrure de potassium-bore. En cristallisant le produit au moyen d'éthanol contenant 5 % de méthanol, on obtient la 2-hydroxy-9-chloro-1,2,3,4,6,7,12,12b - octahydro - indolo[2,3-a]quinolizine fondant à 285-286° (avec décomposition).

L'invention ne s'applique pas aux produits en eux-mêmes en tant que produits pharmaceutiques, ni aux applications thérapeutiques que pourraient avoir les produits.

#### RÉSUMÉ

Procédé pour la préparation de 1,2,3,4,6,7,12,12b - octahydro - indolo[2,3-a]quinolizines substituées, caractérisé par les points suivants, séparément ou en combinaisons :

1° On soumet à réduction un composé de la formule générale :



dans laquelle R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, et R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical alcoyle ou alcoxy, et, le cas échéant, on acyle le carbinol ainsi formé;

2° On utilise pour la réduction un hydrure de métal alcalin et d'aluminium, ou de métal alcalin et de bore;

3° On utilise de la 2-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octa-hydro-indolo[2,3-a]quinolizine comme substance de départ.

Société dite :  
F. HOFFMANN-LA ROCHE & C<sup>ie</sup>  
(SOCIÉTÉ ANONYME)

Par procuration :  
Étienne COULOMB

Pour la vente des fascicules, s'adresser à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention, Paris (15°).

This Page Blank (uspto)